



VHB : la course contre la montre

On estime à plus de 500 millions les personnes touchées de façon chronique par le VHB à travers le monde. La prise en charge des hépatites B, qui peuvent aboutir au cancer du foie, pose et va continuer à poser plus gravement encore un enjeu majeur en terme de santé publique. En France, environ 150.000 personnes sont porteuses du virus de l'hépatite B.

► l'heure du constat

Le traitement des co-infections VIH/VHB (ou, éventuellement, VIH/VHB/VHD) constitue un problème délicat. On estime, pour l'instant, entre **10 et 20% la prévalence du VHB chez les personnes infectées par le VIH**. Malheureusement, de plus en plus de personnes co-infectées VIH/VHB se trouvent devant une impasse thérapeutique, à la suite d'une résistance du virus.

La capacité d'intégration du VHB aux chromosomes humains, ainsi que son étonnante plasticité et variabilité, expliquent en partie l'**incapacité à l'éradiquer**. Les thérapies dont nous disposons aujourd'hui ne sont pas satisfaisantes :

- **Les traitements suppressifs** du virus, à base d'immunomodulateurs (interférons, interleukine, thymosine),

sont **agressifs et de faible rendement**.

- **Les traitements suspensifs** (maîtrise de la charge virale mais persistance de l'ADN du virus) **sont pour l'instant quantitativement insuffisants** : la lamivudine (Epivir® ou Zeffix®), seule disponible aujourd'hui en AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), expose le patient à des phénomènes de résistance ou de rebond viral après l'arrêt du traitement.

► au fil des mois le temps des échecs

Concernant les traitements de première intention, la situation de certains patients est vraiment désespérante. **Le traitement par interféron est le traitement de base des hépatites virales**. C'est un immunostimulateur qui ralentit ou arrête la fibrose des cellules du foie, et peut entraîner une séroconversion. Ce traitement est **très lourd** : il suppose des retentissements physiques et psychologiques qui ne sont pas compensés par les résultats bénéfiques que l'on pourrait escompter. A l'issue du traitement par interféron, le rapport avantage / inconvénient demeure défavorable pour le patient co-infecté : **le traitement est actif dans moins de 8% des cas**.

Toutefois **des résultats plus optimistes sont attendus avec la mise sur le marché du PEG-interféron**. Le "PEG" est l'abréviation du poly-éthylène glycol, associé à l'interféron, il assure un continuum d'efficacité sur une semaine dans le corps avec une injection

tous les 7 jours (contre une injection tous les deux jours auparavant). Les laboratoires Roche promeuvent l'interféron alpha-2a (Pegasys®), les laboratoires Schering-Plough distribuent l'interféron alpha-2b (Viraféron peg®).

La lamivudine (comprimé de 150 mg : Epivir® / 100mg : Zeffix®) **a suscité de nombreux espoirs** lorsqu'elle fut administrée auprès de patients co-infectés VIH / VHB. Cette molécule est souvent incluse dans les trithérapies anti-VIH, à raison de 300mg/jour, en deux prises. Elle agit à la fois sur le VIH et sur le VHB. **Elle inhibe la transcriptase du VIH 1 et 2, et inhibe la réplication du VHB.** La tolérance de cette molécule est bonne. Elle est **remarquablement efficace** contre la reproduction du VHB. Mais elle suscite un faible taux de séroconversion (environ 18%) qui **suppose une prise à vie**. Par ailleurs, sur un moyen terme, **le VHB peut devenir résistant à la lamivudine**. A la suite d'une mutation sur le site YMDD de l'ADN du VHB, le virus reprend sa multiplication dans l'organisme, devenu insensible au produit. Les résistances liées au développement de souches virales mutantes sont fréquentes (**plus de 20% par an**). Une hépatite qui n'est plus contrôlée peut survenir et occasionner des troubles majeurs (cytolyse très fibrosante, cirrhose).

En situation d'échappement, l'association interféron / lamivudine est interprétée comme peu bénéfique. Aucun essai ne s'est intéressé aux mécanismes des résistances dans le cadre de cette association.

► jours nouveaux

A quand de nouvelles alternatives thérapeutiques complémentaires ? Il n'est pas rationnel de perpétuer à l'identique des traitements qui ont déjà échoué.

L'échappement thérapeutique conduit à réfléchir à d'autres traitements antiviraux qui seraient complémentaires de ceux déjà existants. Ces nouvelles approches s'orienteraient pour l'instant dans le sens d'une multithérapie, en association avec les traitements déjà existants, immunomodulateurs compris.

- L'**adéfovir** produit par Gilead : de multiples essais se terminent ou sont en cours. La posologie la plus adaptée est de 10 mg / jour. **Cette molécule est efficace contre les VHB sauvages et mutants.** Les laboratoires GILEAD, producteur de l'adéfovir, ont refusé d'abord de mettre cette molécule à disposition en France. L'urgence thérapeutique et la pression exercée par nos associations ont permis un déblocage de la situation. Une ATU permet désormais aux patients qui en ont besoin, d'obtenir ce produit.

- L'**entécavir** (laboratoires BMS) : c'est un analogue nucléosidique qui **bloque la réplication du VHB in vitro and in vivo**. L'émergence de résistance n'a pour le moment pas été observée. Pour cette raison, **cette molécule présente de grands intérêts**. Toutefois des résultats intermédiaires d'une étude chez le rat ont mis en évidence à forte dose l'apparition de quelques cas d'adénomes bénins du pancréas. Nous attendons avec impatience l'analyse finale de cette étude pour pouvoir conclure sur ces éléments. D'autres études sont en cours.

- L'**entricitabine, ou FTC, Coviracil®** (Triangle pharmaceuticals), est une **variante plus puissante de la lamivudine**, en une prise quotidienne.

- La **dADP** est un analogue nucléosidique de la **même famille que l'abacavir**. C'est un composé efficace contre le VIH et le VHB. Les laboratoires " Triangle Pharmaceuticals " mènent actuellement des essais de phase I/II.

Les molécules du futur qui nécessitent des recherches et des essais approfondis reposent sur

- **Les anti-sens** : un médicament anti-sens est un oligonucléotide (une chaîne monocaténaire relativement petite de nucléotides) complémentaire à un petit segment de la molécule cible d'ARN messager. Lorsque le médicament entre en contact avec son ARN messager complémentaire, il se lie à lui. Ceci rend l'ARN messager illisible pour le ribosome, et aucune protéine n'est produite.

- **Les ribozymes** pourraient venir compléter la panoplie thérapeutique du cocktail nucléosidique.

- Des interventions sur la réponse immunitaire, utilisant **l'immunothérapie** avec des préparations vaccinales, constituent d'autres perspectives prometteuses.

► perspectives

Entre les perspectives à venir et la réalité plus triviale, il y a loin. **Les patients co-infectés en situation d'échappement thérapeutique ne peuvent plus attendre.**

L'urgence doit pouvoir s'articuler autour de quatre axes :

1° **Faciliter l'accès à d'autres molécules** pour élargir le choix thérapeutique.

2° **Favoriser les multithérapies** afin d'obvier aux risques d'échappement.

3° **Etablir des recommandations thérapeutiques** officielles rigoureuses afin d'harmoniser les traitements anti VIH et anti VHB.

4° **Développer les essais ANRS sur la co-infection** VIH / VHB: l'objectif étant d'affiner la connaissance des phénomènes de résistance du VHB en liaison ou non avec le VIH et de promouvoir d'autres voies thérapeutiques.

La visée ultime est de parvenir à des traitements suppressifs du virus en rapport avec des pronostics thérapeutiques très favorables approchant les 100%. C'est le désir exigeant des patients.